

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

1403
N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raymond FLOUQUET

né le 13 Janvier 1915 à Carvin (Pas-de-Calais)

**De l'utilisation
de
l'hypoglycémie provoquée
dans le traitement de l'asthme**

Président: M. LAUBRY, Professeur

P A R I S

VIGOT FRÈRES, Éditeurs

23, Rue de l'École-de-Médecine, 23

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raymond FLOUQUET

né le 13 janvier 1915 à Carvin (Pas-de-Calais)

De l'utilisation

de

l'hypoglycémie provoquée
dans le traitement de l'asthme

Président: LAUBRY, Professeur

P A R I S

VIGOT FRÈRES, Éditeurs

23, Rue de l'École-de-Médecine, 23

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthodépie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VÉRNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale
 COSTE Pathologie médicale
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D' ALLAINES .. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.) . Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie
 LELONG Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale
 MOREAU Pathologie médicale
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale
 PETIT-DUTAILL IS... Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 HETZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 MUENIOT Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU - LEMAIRE... Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
PASTEUR-
VALLERY-RADOT
SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ECALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de mon grand amour filial.

A MA SŒUR, A MES FRERES

A TOUTE MA FAMILLE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LAUBRY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Je le remercie du grand hon-
neur qu'il m'a fait en acceptant
de présider le Jury de cette thèse.*

A MES MAÎTRES
de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Professeur JEANNIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Professeur CHIRAY
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

A Monsieur le Docteur PICOT
Chirurgien de l'Hôpital Saint Louis

A Monsieur le Docteur SORREL
Chirurgien de l'Hôpital Trousseau

A Monsieur le Docteur JACQUELIN
Médecin de l'Hôpital Necker

*Qui ont été mes patrons d'ex-
ternat et auxquels je suis redeva-
ble de toutes mes connaissances
médicales.*

*Qu'ils trouvent ici l'expression
de ma respectueuse gratitude.*

A Monsieur le Professeur LANGERON

Médecin des Hôpitaux de Lyon
Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté Libre de Lille

Médecin de l'Hôpital de la Charité de Lille
Membre correspondant de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

*C'est dans son service et sous
sa haute direction qu'ont été
faits les travaux qui nous ont
fourni le sujet de cette thèse.
Nous lui sommes profondément
reconnaissant de nous avoir per-
mis de les utiliser et d'avoir bien
voulu nous communiquer ses
observations.*

A mon camarade le Docteur Adrien BAUDE
Interne des Hôpitaux

*En remerciement de son ami-
cale collaboration qui m'a été
très précieuse pour la réalisation
de ce travail.*

MEIS ET AMICIS

De l'utilisation de l'hypoglycémie provoquée dans le traitement de l'asthme

I

INTRODUCTION

Il suffit d'avoir vu une fois le tableau presque angoissant d'un malade asthmatique, dont les crises se répètent de façon presque continue, réalisant un véritable état de mal, et chez qui toute la thérapeutique classique de l'asthme reste impuissante, pour comprendre l'intérêt d'un traitement qui puisse le soulager immédiatement.

De nombreuses thérapeutiques médicales et chirurgicales ont été préconisées depuis quelques années mais on sait par l'expérience l'inconstance des résultats qu'elles apportent.

Il semble bien que dans des cas aussi rebelles, l'hypoglycémie provoquée soit le remède héroïque : du moins les observations que nous rapportons plus loin paraissent l'établir.

C'est Wegierko, Professeur à la Faculté de Médecine de Varsovie, qui, le premier, publia en France dans la « *Presse Médicale* » du 2 mai 1936, les premiers résultats en série du traitement de l'asthme par l'hypoglycémie insulinique. Cet auteur injectait à ses asthmatiques rebelles de 40 à 120 unités d'insuline à jeûn ou après un repas. Ne recherchant jamais la période comateuse il corrigeait les effets hypoglycémians de l'injection d'insuline en faisant absorber à ses sujets du thé sucré dès les premiers signes cliniques de l'hypoglycémie. Les résultats obtenus étaient satisfaisants mais souvent assez tardifs; il était parfois nécessaire de répéter jusqu'à 25 ou 30 fois l'administration d'insuline.

Plus récemment, dans une communication à l'Académie de Médecine, le Professeur Langeron publiait les succès remportés dans son service chez un certain nombre d'asthmatiques, grâce à cette même méthode d'hypoglycémie insulinique, un peu modifiée cependant.

A peu près en même temps, le Professeur Minet, de Lille, rapportait dans « *Paris Médical* » les résultats obtenus de son côté par ce traitement.

Sans qu'il nous soit encore possible de donner des résultats très éloignés de cette méthode récente, elle nous a paru cependant suffisamment intéressante pour attirer sur elle une attention qui ne semble pas avoir été obtenue jusqu'à présent.

II

TECHNIQUE

Le but étant de provoquer une hypoglycémie notable, il peut être utile de connaître la glycémie initiale.

De cette glycémie initiale et du poids du sujet on pourrait inférer approximativement la quantité d'insuline nécessaire pour obtenir non pas un coma complet et convulsif mais plutôt un sub-coma qu'on arrêtera, comme nous le verrons plus tard, dès qu'on atteindra le seuil convulsif.

Mais cette quantité d'insuline nécessaire est extrêmement variable suivant les sujets, et il est impossible de savoir d'avance avec certitude quelle sera la dose active; aussi faudra-t-il toujours être très prudent chez un sujet neuf et procéder en commençant par des doses minimales et en augmentant graduellement.

C'est ainsi que, par exemple, le sujet de l'observation n° 1, qui avait une glycémie initiale de 1 gr. 12 faisait

un coma très léger avec 60 ou 75 unités d'insuline, la glycémie tombant alors à 0 gr. 36; tandis que le malade de l'observation n° 3, avec une même glycémie initiale, faisait avec 30 unités d'insuline un coma convulsif. Chez un autre dont la glycémie était de 1 gr. 02, 20 unités provoquaient une hypoglycémie de 0,34, avec coma profond et convulsions; tandis que dans un quatrième cas, 60 unités d'insuline ne faisaient tomber une glycémie de 1,10 u'à 0,49.

C'est donc surtout par tâtonnements, en administrant des doses successives de 15 unités par exemple, que l'on fixera pour un sujet donné la dose nécessaire, dose que l'on pourra injecter en une seule fois lors des séances ultérieures; car, si cette dose est extrêmement variable d'un sujet à l'autre, elle paraît assez constante pour un même sujet.

Si l'état du malade n'exige pas un soulagement urgent, c'est en augmentant de jour en jour la quantité d'insuline qu'on recherchera la dose optima.

Mais s'il faut intervenir rapidement on réinjecte de l'insuline d'heure en heure jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.

Une fois trouvé cette dose optima, on l'injecte dans les muscles et les phénomènes se déroulent alors régulièrement suivant la marche connue du coma hypoglycémique. D'abord apparaissent les sueurs abondantes qui sont peut-être l'épisode le plus gênant pour le sujet, mais

ce stade est rapidement dépassé; en même temps, le malade éprouve une sensation de faiblesse et de lassitude générale très marquée, une faim impérieuse. On observe un léger tremblement des extrémités. Le malade devient somnolent, puis apparaît progressivement la perte de connaissance et, à un degré plus marqué, le relâchement des sphincters. Si on laisse évoluer l'hypoglycémie on voit survenir des convulsions, d'abord légères et espacées et qui bientôt s'intensifient.

Dès le seuil convulsif atteint, ou même avant lui, dès la période d'inconscience, il faut arrêter la marche des phénomènes. Pour cela, nous injectons dans une veine 20 à 30 cm³ de sérum glucosé hypertonique à 30 %. Le résultat est immédiat : le sujet reprend conscience dans les secondes qui suivent l'injection de sucre et souvent alors il demande à manger. Il ne se souvient de rien et c'est là un fait très intéressant puisqu'il permettra la reprise ultérieure d'une méthode dont le sujet ne garde aucune appréhension.

Il arrive parfois qu'après une période de lucidité plus ou moins longue, l'action du sucre étant épuisée, mais celle de l'insuline persistant, le sujet retombe dans le coma. On réitère alors l'injection sucrée, le malade reprend connaissance et, pour éviter toute nouvelle rechute, on lui fait boire de l'eau sucrée.

L'idéal est de pouvoir annihiler l'effet de l'insuline à une période qui précède immédiatement le coma, où le

sujet répond encore aux questions posées mais dont il ne conserve aucun souvenir après l'injection de sérum glucosé.

On voit qu'ainsi menée la méthode est sans danger. L'injection de sucre nous permet à tout moment de ramener le sujet à son état normal. Nous avons préféré utiliser ces injections de sérum glucosé hypertonique plutôt que de faire absorber au sujet du thé sucré, tel que le faisait Wegierko, car il nous a été ainsi possible de laisser agir l'insuline exactement jusqu'au moment choisi par nous.

D'autre part, si l'on admet que les résultats sont dûs à un choc neuro-végétatif intense, le retour brusque à la normale constitue un autre choc qui peut également être bienfaisant.

Grâce à l'effet instantané du sucre intraveineux, la méthode est sans danger, mais des précautions et une surveillance constante du malade sont absolument nécessaires. Le coma abandonné à lui-même pourrait se terminer tragiquement. Or le coma peut quelquefois n'apparaître que quelques heures après l'injection d'insuline, c'est dire qu'il ne faudra quitter le malade que 5 ou 6 heures après, en lui ayant fait prendre auparavant du sucre par la bouche. Si le coma survient, le déroulement des phénomènes est assez impressionnant et il faut en être prévenu. Mais la seringue de sérum glucosé en main on est absolument maître de la marche des événements.

Il paraît donc nécessaire de ne pratiquer cette méthode qu'avec un personnel exercé, en clinique ou à l'hôpital, ce qui, à la fois, facilite la surveillance, permet l'intervention plus rapide et soustrait le médecin aux manifestations parfois intempestives de l'entourage du malade.

D'autre part, il faut que les veines soient reconnues facilement accessibles, autrement il faudrait s'arrêter plus tôt pendant que le sujet est encore capable de boire une solution sucrée.

La surveillance étroite devra durer, comme nous l'avons dit, au moins 5 à 6 heures, jusqu'au retour complet à la conscience.

On ne dépassera pas le seuil des convulsions et, dès leur apparition, un peu avant même, si possible, on injectera du sérum glucosé et on en réinjectera au moindre danger de rechute.

Une fois la séance terminée, par prudence et, aussi pour satisfaire la faim du malade, on lui donnera un repas riche en sucre.

Nous avons observé plusieurs fois que, dans les jours qui suivent une hypoglycémie provoquée, les malades se sont plaints d'une réaction cardiaque un peu désagréable, sous forme de palpitations, mais sans aucune modification de l'électrocardiogramme ni de la tension artérielle. Cette réaction d'ailleurs, a pu être évitée par la suite, grâce à l'administration, en même temps que l'insuline, de coramine sans que l'allure générale des phénomènes ni le résultat thérapeutique ne soient influencés.

III

RESULTATS

D'une façon générale, dès l'apparition du sub-coma on voit la dyspnée diminuer peu à peu. Une heure après l'injection de la dose nécessaire d'insuline, le malade peut être soulagé considérablement et, lors de la fin de la première séance, toute manifestation subjective d'asthme peut avoir disparu. La nuit qui suit est bonne. Le sujet éprouve une sensation de bien-être depuis longtemps oubliée, son sommeil est calme et il se passe de ses sédatifs habituels.

Mais l'asthme réapparaît au bout de quelques jours; il faut répéter l'épreuve.

Nous avons remarqué que, pratiquée comme nous l'avons indiqué, l'hypoglycémie provoquée fait disparaître l'asthme, d'une façon qui semble définitive, en 7 ou 8 séances en moyenne. Il semble donc, qu'en laissant évoluer l'hypoglycémie plus que ne le faisait Wegierko, on obtient un résultat durable plus rapidement. Cepen-

dant, d'après notre expérience, il n'est pas nécessaire d'arriver au coma convulsif, les résultats sont aussi bons en interrompant le cours des accidents hypoglycémiques dès la perte de conscience obtenue.

Ce résultat doit-il être considéré à tout coup comme définitif?

Nous ne pouvons encore le dire : la malade de la première observation que nous rapportons ne fut soulagée que 6 mois environ, mais c'était la première fois qu'on obtenait une semblable accalmie, malgré le nombre et la variété des thérapeutiques mises en œuvre auparavant.

Il nous a suffi de refaire chez elle une nouvelle série d'injections d'insuline, lors de la reprise de l'asthme, pour obtenir à nouveau une sédation complète. La malade était d'ailleurs venue d'elle-même demander la reprise d'un traitement qui lui avait si bien réussi 6 mois auparavant.

En tous cas, nous venons de le voir, on peut reprendre aisément la méthode d'autant que, ne laissant non seulement aucune séquelle organique mais encore aucun souvenir conscient, les malades viennent en réclamer d'eux-mêmes de nouvelles applications.

Le résultat du traitement de l'asthme par l'hypoglycémie provoquée est donc heureux et durable, mais il est aussi constant. Aucun des malades chez lesquels nous avons employé cette thérapeutique n'y fut rebelle à condition d'avoir trouvé la dose optima d'insuline à injecter et d'avoir répété suffisamment l'épreuve. Aucun n'a résisté à plus de 3 séances; mais chaque fois, dès la première, une amélioration très notable a été enregistrée.

IV

INDICATIONS

Il ne semble pas à propos de s'adresser à tous les cas d'asthme, notamment à ceux dont les crises espacées sont curables par les moyens classiques, non plus qu'à ceux dans lesquels une étiologie nette permet une thérapeutique spécifique et efficace.

Ceux à qui la méthode de l'hypoglycémie provoquée doit être appliquée sont plutôt des asthmes anciens et invétérés, intriqués ou de pathogénie incertaine, en tous cas des asthmes rebelles aux traitements antérieurs; et l'état de mal asthmatique nous paraît être la principale indication.

C'est alors que l'on peut voir, dès la première injection d'insuline, disparaître ce vieux fond de dyspnée sur lequel se greffe presque sans interruption des épisodes aigus. Et l'on sait à combien de tentatives variées et souvent en vain se livre le médecin dans de tels cas.

Chez une de nos malades en particulier, on avait pratiqué une stellectomie sans autre résultat qu'une accalmie momentanée; les autres traitements : abcès de fixation, anesthésie générale, histamine intra-dermique, pyrexie provoquée, radiothérapie... etc..., s'étaient avérés inefficaces. Depuis trois mois cette malade souffrait de crises subintrantes. Dès la première hypoglycémie provoquée tout rentra dans l'ordre.

Nous n'avons pas considéré comme contre-indication une sclérose pulmonaire étendue non plus que l'âge d'un de nos malades qui, passé la soixantaine, présentait un état d'oppression à peu près permanente que l'adrénaline calmait difficilement. Chez ce sujet, la première injection d'insuline, entraînant un état subcomateux, provoqua un tel soulagement que la nuit suivante fut la meilleure qu'il eut passée depuis 4 mois. Même dans un cas aussi ingrat, après 5 injections d'insuline, toute dyspnée avait presque entièrement disparu et l'amélioration fut durable.

La méthode semble donc pouvoir s'appliquer non seulement à l'état de mal asthmatique vrai mais aussi à des dyspnées chroniques et complexes, qui réalisent à peu près le même tableau.

Signalons encore que, chez une de nos malades traitée par la même méthode et qui présentait un fond léger mais continu de dyspnée, avec un cœur rapide et un gros essoufflement à la marche, après quelques injections d'insuline ayant amené un subcoma on a obtenu non seulement la

disparition du fond de dyspnée asthmatiforme mais aussi une régularisation du rythme cardiaque et une atténuation considérable de la dyspnée d'effort.

On évitera cependant d'appliquer une telle méthode chez des sujets trop âgés ou dont l'état général est par trop déficient.

Chez l'enfant, il peut être parfois difficile de trouver des veines où l'on puisse injecter aisément du sérum glucosé au moment où les phénomènes deviennent trop intenses. Dans ce cas, il faudra couper plus rapidement les effets de l'insuline en faisant ingérer des boissons sucrées.

V

OBSERVATIONS

Les observations que nous publions ont toutes été prises dans le service de Monsieur le Professeur Langeron à l'Hôpital de la Charité à Lille.

Elles ont été rapportées par lui lors de la séance du 11 juillet 1939 à la Société Médicale et Anatomo-Clinique de Lille.

OBSERVATION N° 1

Del... Sophie (1938 FI. 52).

Il s'agit d'une femme de 40 ans qui entre dans le service pour la première fois le 12 janvier 1938 pour état d'asthme subintrant durant déjà depuis plusieurs mois.

Cet asthme a débuté à l'âge de 15 ans, puis il est disparu après quelques années pour reparaitre en 1937.

On ne trouve aucune cause provocatrice nette.

De nombreux traitements ont été faits sans amener d'amélioration. L'adrénaline et l'éphédrine restent sans action. La malade ne doit quelques heures de sommeil par nuit qu'à des injections de morphine.

A noter qu'à ce moment la malade est bien réglée.

Le 21 janvier 1938, on provoque un abcès de fixation par injection de thérébentine. Cet abcès amène un petit soulagement pendant une quinzaine de jours.

Le 20 juin 1938, on pratique une infiltration stellaire droite. Il y a apparition d'un syndrome de Claude Bernard Horner. Il s'en suit un soulagement d'une semaine. D'autres infiltrations répétées par la suite restent sans effet sur l'asthme.

Le 4 juillet 1938 on fait une stellectomie droite. Le soulagement est appréciable et dure un mois environ.

Le 10 novembre 1938 on commence des séances de radiothérapie. Mais les deux premières provoquent une recrudescence des crises et la malade refuse les séances suivantes.

Le 17 novembre 1938, on refait une infiltration stellaire, mais du côté gauche. Apparition d'un syndrome de Claude Bernard Horner. La dyspnée se calme un peu, mais, deux jours après, les crises sont redevenues aussi violentes.

Le 22 novembre 1938, une anesthésie générale de trois quarts d'heure au mélange de Schleich n'amène qu'une accalmie de quelques heures.

Le 24 novembre 1938, on pratique une intra-dermo-réaction à l'histamine qui donne une réaction urticarienne considérablement plus étendue que celle d'un témoin. On commence alors un traitement par des injections intradermiques d'histamine. Le 23 janvier 1939, la malade a eu 22 séries de ces injections, mais aucune amélioration n'est survenue.

On recommence la radiothérapie qui donne de nouvelles réactions asthmatiques violentes.

Le 29 janvier 1939, on tente une première injection sous-cutanée de 60 unités d'insuline vers 9 heures 30.

A 11 heures apparaît une sudation extrêmement abondante sauf au bras et à l'hémi-face du côté stellectomisé. Léger tremblement. Faim impérieuse.

Sub-coma : tendance marquée au sommeil.

Période amnésique par la suite.

Vers 14 heures les signes diminuent progressivement sans qu'il ait été nécessaire de faire absorber du sucre.

A 16 heures tout est rentré dans l'ordre. La malade fait un repas copieux.

La glycémie initiale était de 1,12. A 11 heures, elle était de 0,56 et à 14 heures de 0,85.

Dès la première heure qui suit l'injection d'insuline la malade accuse un soulagement très net de sa dyspnée.

La nuit suivante, le sommeil est parfait, il n'y a plus la moindre gêne respiratoire. La malade éprouve une sensation de bien-être tel qu'elle n'en a pas ressenti depuis de nombreuses années.

Le lendemain la respiration est normale, la glycémie est remontée à 1,10.

Le 6 février 1939, l'amélioration persiste entièrement; on refait néanmoins 60 unités d'insuline et les phénomènes se déroulent comme précédemment.

Le 13 février 1939, à 11 heures, on fait 75 unités d'insuline.

A 12 heures 30, la malade est dans un coma profond avec insensibilité complète, relâchement des sphincters, tremblement, mouvements cloniques.

On fait une prise de sang et on trouve :

Glycémie : 0,36.

Chlore plasmatique : 3,70.

Chlore globulaire : 1,98.

} Rapport chloré
érythroplasmaticque
0,53

A 12 heures 45, on injecte 20 cm³ de sérum glucosé hypertonique à 30 % (6 grammes de glucose) par la voie endoveineuse. Immédiatement la malade reprend connaissance, elle est très calme et ne se souvient de rien.

Le lendemain elle accuse des palpitations cardiaques qui l'impressionnent assez vivement mais qui disparaissent en 24 heures.

Le 23 février 1939 : 60 unités d'insuline sub-coma;

Un électrocardiogramme pris alors montre un tracé absolument normal.

Le lendemain, réapparition de palpitations.

Le 27 février 1939 : 60 unités d'insuline coma complet, avec contractures;

20 cm³ de sérum glucosé hypertonique intraveineux;

Reprise de connaissance;

Puis sommeil profond mais calme.

Le 2 mars 1939 : 60 unités d'insuline sub-coma.

Le 3 mars 1939, la malade, après 6 injections d'insuline, rentre chez elle considérablement soulagée.

De chez elle, la malade nous donne de ses nouvelles : elle n'a jamais plus la moindre crise d'asthme et peut mener une vie absolument normale.

Mais, au début de juin 1939, l'asthme réapparaît, et la malade rentre rapidement à l'hôpital, réclamant d'elle-même la reprise du traitement insulinique.

Il est à signaler qu'entre temps la ménopause s'est installée.

Dès sa rentrée à l'hôpital, on lui injecte 60 unités d'insuline qui ne produisent cliniquement aucun effet et l'asthme n'est nullement influencé.

Dans les jours qui suivent, on augmente progressivement les doses d'insuline jusqu'à arriver à 105 unités, sans que la malade ne réagisse, tandis qu'auparavant elle faisait un coma profond et convulsif avec 75 voire 60 unités d'insuline.

On essaie alors de lui injecter, quelques heures avant l'insuline, des doses massives de folliculine, dans le but de produire un blocage hypophysaire et de favoriser l'action hypoglycémiante de l'insuline. Pour cela on lui administre à 8 heures 50.000 unités de folliculine sous forme de Benzo-Gynestryl et à 10 heures 75 unités d'insuline. On voit alors apparaître les signes cliniques de l'hypoglycémie : sueurs abondantes, faim, tremblement, somnolence. Le soir même, l'état de mal asthmatique cesse et la malade passe une bonne nuit.

On lui fait, dans les jours suivants, de nouvelles injections d'insuline toujours précédées d'injections de folliculine à raison de 2 séances par semaine.

Au bout de six de ces séances, la malade repart chez elle, guérie.

Cette observation est intéressante à de nombreux points de vue.

Elle montre bien le type même de ces états de mal asthmatiques absolument rebelles aux nombreuses et très diverses thérapeutiques classiques.

Le fait capital est que, dès la première injection d'insuline et dès la première heure qui suivit cette injection, l'amélioration fut extrêmement nette. Ce résultat dura un temps très appréciable, puisque le sujet ne présenta plus d'asthme du mois de janvier au mois de juin 1939, alors que, depuis près de deux ans, aucun traitement n'avait pu le soulager plus de quelques jours, et d'une façon d'ailleurs toute relative.

La réaction cardiaque, sous forme de palpitations, nous est apparue à peu près constante chez tous les malades à qui nous avons fait des doses d'insuline suffisantes pour occasionner un coma ou un sub-coma. Mais nous n'avons jamais pu mettre en évidence de modification de la tension artérielle, ni de la glycémie de base, de sorte que rien ne permet de rattacher ces manifestations à une réaction surrénalienne secondaire. Il nous a suffi, par la suite, d'administrer systématiquement, en même temps que l'insuline, de la coramine pour éviter au sujet ce léger désagrément.

Le fait que les crises d'asthme soient réapparues plus de cinq mois après la première amélioration par l'insuline ne doit pas faire mésestimer les résultats de cette

thérapeutique. En effet, répétons-le, jamais aucun traitement n'avait provoqué, et de loin, un tel soulagement et pendant une période aussi longue. D'ailleurs, il a suffi de recommencer les injections d'insuline pour amener à nouveau une sédation complète. Et la reprise du traitement ne présente aucun inconvénient subjectif puisque la malade revient s'y prêter d'elle-même.

Mais, dans la nouvelle cure insulinique, un fait nouveau est survenu : le sujet apparaît sensiblement insulino-résistant, tout au moins relativement aux premières séances. Tandis qu'au début, 60 unités d'insuline entraînaient un coma plus ou moins complet, à la seconde période, 105 unités laissent la malade totalement indifférente.

Nous avons signalé qu'entre les deux périodes une évolution physiologique importante s'était produite chez la patiente : la ménopause. Nous n'avons pas manqué de rapprocher ces deux circonstances : ménopause et insulino-résistance ; et nous avons pensé que l'hypophyse, dont on connaît le rôle important au moment de la ménopause, n'était peut-être pas sans influence sur l'installation de cette insulino-résistance.

C'est pourquoi nous avons voulu essayer d'empêcher l'action de l'hypophyse en la bloquant par une injection massive de folliculine, et nous avons eu le plaisir de constater que l'insuline agissait alors à peu près comme lors de nos premiers essais. C'est là une nouvelle preuve du

rôle que jouerait l'hypophyse dans de nombreux cas d'insulino-résistance.

Enfin, le fait que, chez cette même malade, une injection de 60 unités d'insuline accompagnée de phénomènes cliniques d'hypoglycémie ait entraîné un soulagement rapide de l'asthme, tandis que, par la suite, une dose nettement plus élevée du même produit, mais n'occasionnant aucune manifestation clinique d'hypoglycémie, soit restée sans effet sur la dyspnée, prouve que l'action thérapeutique de l'insuline sur l'asthme est bien liée à une baisse notable de la glycémie. Les dosages de sucre dans le sang nous l'ont bien prouvé.

OBSERVATION N° 2

L... Giovanni (Hl. 64).

Homme de 53 ans, cimentier de sa profession.

Antécédents : rien de particulier à signaler.

Depuis six ans environ, ce malade fait des crises d'asthme coïncidant souvent avec des périodes de bronchite.

Il est à signaler qu'il travaille depuis bien plus longtemps dans le ciment.

Actuellement il se plaint d'une dyspnée asthmatiforme ne le quittant pas depuis plus de six mois.

A l'examen : nombreuses sibilances;

Tension artérielle à 17-9.

Traitements institués : adrénaline, éphrédine, evamine, histamine... pas d'amélioration.

Entre temps, apparition aux mains d'une dyshydrrose eczémateuse.

Le 17 février 1939, à 9 heures 15, injection de 30 unités d'insuline.

— Glycémie initiale : 1,02;

9 h. 30 — Transpiration abondante;
Faim impérieuse;

10 h. 15 — Etat comateux, avec secousses musculaires intenses dans les membres, inconscience absolue.

Glycémie à ce moment : 0,34.

10 h. 30 — Injection intraveineuse de 20 cc. de sérum glucosé hypertonique à 30 %. Le malade reprend immédiatement connaissance.

10 h. 45 — Le malade retombe progressivement dans un coma complet avec tremblement et mouvements cloniques.

Nouvelle intraveineuse de 25 cc. de sérum glucosé et injection sous-cutanée d'adréaline.

Le malade sort du coma; il a une soif intense et boit beaucoup d'eau sucrée.

A 12 heures tout est rentré dans l'ordre.

Dans la nuit qui a suivi et jusqu'au matin, le malade a présenté un état qu'il différencie de l'asthme antérieur et qu'il caractérise surtout par des battements épigastriques et des palpitations cardiaques avec dyspnée.

Dans les jours suivants, l'amélioration de l'asthme est certaine mais il faut encore de l'événement le soir. Exacerbation de la dyshydrose.

Le 27 février 1939, 20 unités d'insuline et coramine. Deux heures après, coma avec convulsions; on fait du sérum sucré hypertonique.

Le malade ne présente plus par la suite de palpitations.

Les jours suivants, l'asthme semble disparu et la dyshydrose guérit très rapidement.

Le 7 mars 1939 : 15 unités d'insuline.

Coma avec convulsions.

Le 13 mars 1939 : 20 unités. Coma convulsif.

A ce moment et depuis 15 jours environ, l'asthme a entièrement disparu, le malade se déclare guéri.

Au début d'avril, le sujet fait une grippe aiguë fébrile suivie de bronchite généralisée, mais cette fois sans aucun phénomène asthmatique.

Quelques jours après le malade quitte l'hôpital; il n'a plus présenté de crise depuis.

On remarquera, comme nous l'avons déjà signalé, quelle différence peut exister d'un individu à l'autre, quant à la dose d'insuline nécessaire pour obtenir le coma. A la malade de l'observation n° 1 il fallait 60 ou 75 unités, au sujet de l'observation n° 2, 15 unités suffisent.

D'autre part, dans le cas présent, l'asthme ne disparut pas entièrement dès le premier coma, mais il ne résista pas à plus de deux séances.

L'épisode grippal avec bronchite généralisée que fit un peu plus tard le malade, n'ayant pas entraîné, comme il était constant auparavant, de phénomènes asthmatiques, on peut considérer l'amélioration comme solide sinon définitive.

Enfin, la guérison rapide de la dyshydropse des mains après le deuxième coma hypoglycémique permet de croire à l'action également bienfaisante de l'insuline sur cette affection. On sait d'ailleurs les liens de parenté qui unissent fréquemment asthme et manifestations eczéma-teuses.

OBSERVATION N°3

D... Auguste (Hl. 83).

Homme de 61 ans, qui présente des crises d'asthme se répétant fréquemment et une sclérose pulmonaire diffuse avec amaigrissement marqué.

A son arrivée on le met aux traitements classiques.

Quinze jours après son entrée le malade continue à présenter un état d'oppression à peu près permanente que l'adrénaline calme difficilement et qui dure depuis quatre mois.

Le 11 mars 1939, on fait 20 unités d'insuline et de la coramine.

La glycémie initiales est de 1,12.

Productions de sueurs.

Sommeil profond mais calme.

Glycémie 0,53.

Le lendemain le malade se déclare très soulagé. La nuit a été la meilleure depuis 4 mois. Il n'a pas eu de palpitations.

Le 16 mars 1939 : 30 unités d'insuline.

Coma convulsif, cédant rapidement au sérum glucosé hypertonique intraveineux, suivi d'un second épisode analogue traité de la même façon.

Les phénomènes asthmatiques sont très améliorés et le malade grossit de 4 kilos.

Il reste alors sans traitement, mais au début d'avril, il accuse de nouveau une légère oppression, bien moins intense d'ailleurs qu'auparavant.

Le 4 avril 1939 : 25 unités d'insuline.

Le coma complet n'est pas obtenu : une demi-heure après la piqûre, le malade est obnubilé, absent, couvert de sueurs. Après deux heures, sérum et retour à la normale. Le malade ne se souvient de rien. La dyspnée a de nouveau disparu.

On refait par la suite cinq séances et, à la fin du mois d'avril, le malade sort guéri de l'hôpital.

On pourra remarquer que, même chez des malades âgés, ayant un vieux fond de sclérose pulmonaire sur lequel se greffent plus ou moins souvent des épisodes aigus asthmatiformes, la méthode est encore très efficace puisque nous avons pu obtenir chez le sujet précédent une disparition presque complète de la dyspnée.

Les deux séances que nous avons faites et après lesquelles nous avons cessé le traitement pour en voir les effets, n'ont pas été suffisantes : quinze jours après,

l'asthme est réapparu. Il a suffi alors de faire une série plus longue d'hypoglycémies pour obtenir une amélioration plus durable. En général, il faudra compter au minimum 6 à 7 séances si l'on veut que le résultat soit définitif.

Enfin, notre sujet qui était dans un état général assez mauvais à son entrée, est sorti très reposé, grossi, remonté physiquement et moralement, non seulement grâce à l'amélioration de son état respiratoire, mais aussi grâce à l'action stimulante de l'insuline sur l'appétit.

Nous aurions pu rapporter six autres observations également recueillies dans le service du Professeur Langeron. Mais elles sont sensiblement pareilles à celles que nous venons de donner. Toujours soulagement très appréciable de la dyspnée dès la production de l'hypoglycémie et plus particulièrement de la phase comateuse ou cémie et plus particulièrement de la phase comateuse ou pré-comateuse, bonne nuit dès le premier soir et disparition presque complète de l'asthme après deux ou trois séances.

VI

INTERPRETATION

Il est assez difficile d'expliquer les résultats obtenus dans l'asthme par l'hypoglycémie provoquée.

Deux mécanismes peuvent être invoqués : le choc neuro-végétatif intense ou bien la sollicitation réflexe du système hyperglycémiant et adrénalinogène, mais tout cela sans preuve formelle.

Les recherches biologiques que nous avons faites en plein coma ne nous ont pas montré autre chose que la chute glycémique. Rappelons en passant que l'insuline n'agit sur l'asthme que si la glycémie baisse suffisamment (cf. observation n° 1).

Parfois, cependant, nous avons observé, dans les jours qui suivent le coma insulinique, une réaction cardiaque désagréable, sous forme de palpitations, qui pourrait témoigner d'une réaction surrénalienne secondaire; mais ni la tension artérielle, ni la glycémie de base ne sont sensiblement modifiées.

Ajoutons, à titre indicatif, que le caractère de choc de cette action thérapeutique permettrait d'en étendre l'emploi à d'autres manifestations du même ordre : urticaire, eczéma, œdème de Quincke, etc... Nous avons vu, en particulier qu'une dyshydrose eczémateuse avait été très favorablement influencée par l'hypoglycémie provoquée (cf. observation n° 2).

D'autres ont rapporté des cas d'anaphylaxie digestive, de causes multiples, traités avec succès par l'insuline à doses modérées, sans rechercher, il est vrai, les accidents de l'hypoglycémie; mais le principe en est cependant un peu analogue.

« Si nous ajoutons à ces faits ceux déjà classiques du traitement de la démence précoce, nous voyons qu'il existe actuellement une série de manifestations pathologiques qui paraissent réductibles par cette méthode de l'hypoglycémie insulinique.

Les liens pathogéniques qui réunissent ses actions thérapeutiques dans des cas assez disparates ne nous apparaissent pas encore bien clairement, mais les résultats obtenus sont suffisamment intéressants pour qu'il soit légitime de poursuivre de telles tentatives ». (Pr. Langeron.)

Mais quelle que doive être son interprétation, cette méthode nous a semblé suffisamment active et inoffensive, à condition d'être bien surveillée, pour qu'on puisse l'introduire dans l'arsenal déjà riche, mais souvent encore insuffisant, du traitement de l'asthme.

Cette méthode nous semble bien aussi être dans l'asthme une des meilleures que nous possédions actuellement pour lutter contre les cas rebelles et invétérés dont le caractère fait le désespoir du malade autant que du médecin.

VII

CONCLUSIONS

Certains asthmes sont très difficiles à traiter. Ils résistent à toute la thérapeutique classique et pourtant dans certains cas d'état de mal asthmatique particulièrement rebelles il peut devenir urgent de soulager le malade. L'hypoglycémie provoquée permet souvent de résoudre ce problème.

Nous avons montré que les résultats que l'on peut attendre du traitement de l'état de mal asthmatique par l'hypoglycémie provoquée sont constants et rapides.

Toutefois pour obtenir un résultat durable il sera nécessaire de répéter au moins 5 ou 6 fois le choc insulinaire.

La conduite du traitement est facile : après s'être assuré qu'il n'y a pas de contre-indication formelle à l'emploi de l'insuline, on injecte des doses progressives du médicament jusqu'à obtention d'un coma léger qu'on

coupe après quelques minutes par une injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique.

Il est donc nécessaire de surveiller de près le sujet jusqu'à ce que l'insuline ait totalement épuisé son action, c'est-à-dire de 4 à 6 heures. Aussi ce traitement ne pourra être que difficilement appliqué au domicile du malade.

Il est bien évident que les cas qui sont soulagés ou guéris par les traitements classiques doivent être traités par ceux-ci. On ne recourra au choc insulinique que dans les cas d'asthme invétéré, de pathogénie obscure, se présentant souvent sous forme d'état de mal asthmatique et qui ont résisté antérieurement aux essais thérapeutiques courants.

Le mécanisme suivant lequel agirait l'hypoglycémie provoquée est très discuté : certains invoquent une décharge adrénalinique réflexe, d'autres un choc neuro-végétatif intense.

En tous cas cette méthode permet de soulager les malades : c'est là l'essentiel.

Vu

Le Doyen :
TIFFENEAU

Vu

Le Président de la Thèse :
LAUBRY

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

ROUSSY

VIII

BIBLIOGRAPHIE

- ACYLINO (J.) de LIMA (Jr.). — O choque hypoglycemico no tratamento da asthma bronchica. (*Brasil Med.* 52 : 929-930, 8 octobre 1938).
- D'ANGELO (G.). — L'insulinterapia nella cura dell' asma bronchiale. (*Riv. san Siciliana* 20 : 399-401, march 15, 1932).
- BARTELHEIMER (H.). — Insulinschocks bei Asthma bronchiale. (*Deutsche Med. Wchnschr.* 64 : 1254-1255, 26 Aug. 1938).
- BASILE, CERRUTI et ELFERSY. — Asthme et choc insulini-que. (*La Prensa Medica argentina.* 17 novembre 1937, p. 2.213).
- FENGER BRENDSTRI (E.). — Insulin schock therapy of bronchial asthma. (*Ngesk f. laeger* 99 : 1357-1358, 16 décembre 1937).
- CAMPANACER. — Sur une forme particulière asthmatiforme guérie par administration de sucre. (*Minerva Medica*, 13janvier 1938, p. 33).
- FROLA (E.), MASNATA (R.). — L'insulina nella terapia delle sindromi asmatiche di origine respiratoria. (*Gior med. d. alto Adige* 9 : 427-442, aug. 1937).

- HANSEN (R.). — Asthma use of carbohydrates in diet and injections of insulin and dextrose. (*Arch. de fisiol* 9 : 198-1999, octobre-décembre 1933).
- HOFMANN. — Uber die Behandlung des Asthma bronchiale und dyspnoicher Zustände anderer genese mit insulinshocks. (*Beitr Z. Khir d. Tub.* 92 : 58-76, 1938).
- LANGERON et BAUDE. — Note préliminaire sur le traitement de l'asthme par l'hypoglycémie provoquée. (*Soc. Med. des Hôp. de Paris.* Avril 1939).
- LANGERON BAUDE et MASSÉ. — Traitement de l'asthme par l'hypoglycémie provoquée. Insulino-résistance et blocage hypophysaire. (*Soc. Médicale et Anatomoclinique de Lille.* 11 juillet 1939).
- MINET (J.), WAREMBOURG (H.). — Le traitement de l'état de mal asthmatique par les chocs insuliniques répétés. (*Paris Médical*, 29 avril 1939, n° 17, p. 357).
- SHILLITO (L.). — Glucose insulin therapy and vasovagal attacks (asthma). (*Brit. M. J.* 2 : 941-942, novembre 24, 1934).
- WAREMBOURG (H.). — Le choc insulinique dans le traitement de l'état de mal asthamitique. (*L'Echo Médical du Nord.* Réunion médico-chirurg. des hôp. de Lille. (séance du 20 décembre 1937, t. 9, n° 1, 15 janvier 1938, p. 21).
- WEGIERKO (J.). — Influence de l'état hypoglycémique sur l'évolution de l'asthme bronchique. (*Presse Médicale* 43 : 1379-1380, septembre 4 : 1935).
- WEGIERKO (J.). — Ueber Behandlung des Bronchialasthma mit Insulinskocks. (*Wien. Klin. Wchnschr.* 50 : 163, 5 février 1937, 195, 12 février 1937).

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Technique	13
Résultats	19
Indications	21
Observations	25
Interprétation	37
Conclusions	41
Bibliographie	43

Imprimé par R. FOULON
29, rue Deparcieux, Paris XIV^e.

